

ふりがな氏名	きむら かずたか 木村 一貴
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 868 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Effect of HGF/c-Met pathway in oral squamous cell carcinoma on EMT and metastatic potential (口腔扁平上皮癌における HGF/c-Met 経路が EMT および転移能へ及ぼす影響について)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 54 巻 第 1 号 令和 2 年 4 月
論文調査委員	主査 中嶋 正博 教授 副査 富永 和也 教授 副査 井関 富雄 教授

論文内容要旨

上皮間葉転換（EMT）は、胚形成中に同定され、分化および形態形成における重要なプロセスに関与しているが、腫瘍の進行および転移にも起因している。また、肝細胞増殖因子（HGF）が、多数のタイプの癌における EMT を誘導することも知られている。HGF はチロシンキナーゼ型受容体である c-Met に結合して増殖シグナルを ON にする。このシグナル経路の異常な活性化は、癌の進展や薬剤耐性の獲得に寄与するため、HGF/c-Met シグナル伝達経路の解明が進められている。そこで本研究では、口腔扁平上皮癌(OSCC)における HGF/c-Met 経路の EMT および転移能への影響について検討した。

OSCC 細胞に HGF を添加し、上皮系マーカーの E-カドヘリンおよび間葉系マーカーであるビメンチンの発現をウェスタンブロットによって検索し、EMT の誘導について検討した。次に HGF 処理により、その受容体である c-Met の発現を確認し、シグナル伝達の経路を検討した。また、OSCC 細胞に対する遊走能の HGF による影響を、wound-healing アッセイを用いて分析した。続いて、c-Met 阻害剤 SU11274 を用いて EMT の誘導が阻害されるかについて調べた。また、OSCC 臨床サンプルにおける c-Met 1 次抗体を用いて免疫組織染色を行い、陽性率の検討を行った。

その結果、HGF での処理で E-カドヘリンの減少とビメンチンの発現の増加がみられた。これは HGF が EMT 様変化を誘導したことを示すものと思われた。また、HGF 処理により c-Met の発現が増強することを確認した。さらに、OSCC 細胞の遊走能も増強することを示した。また、HGF による EMT 様変化は c-Met 阻害剤によって抑制された。OSCC 臨床サンプルでは、特に浸潤増殖する腫瘍組織内に強く染色され、c-Met 陽性率は高分化型と低分化型との統計的差異は有意であった。さらに、原

発巢においては N(+)と N(-)の間の有意差が認められた。

本研究で、HGF/c-Met シグナル経路が EMT を誘導し、さらにシグナル伝達経路を活性化することによって、OSCC 口腔癌細胞の遊走能を増加させることを実証した。これらのことは HGF/c-Met 経路が OSCC 細胞における転移と深く関連するものと思われ、c-Met 阻害剤が新たな分子標的薬として有用であることが示唆された。

論文審査結果要旨

上皮間葉転換 (EMT) は腫瘍の進展および転移に起因している。本論文は口腔扁平上皮癌 (OSCC) における HGF/c-Met 経路が EMT および転移能へ及ぼす影響について研究したものである。

上皮間葉転換 (EMT) は腫瘍の進展および転移に起因し、また肝細胞増殖因子 (HGF) が、EMT を誘導することも知られている。今回の研究において、HGF 処理で E-カドヘリンの減少とビメンチンの発現の増加がみられ、EMT 様変化を誘導したことが示唆された。また、c-Met の発現が増強することが確認された。さらに、OSCC 細胞の遊走能も増強することも確認された。また、HGF による EMT 様変化は c-Met 阻害剤によって抑制された。

OSCC 臨床サンプルでは、特に浸潤増殖する腫瘍組織内に強く染色され、c-Met 陽性率は高分化型と低分化型との統計的有意差が認められた。さらに、原発巣においては N(+)と N(-)の間で c-Met 陽性率に有意差が認められた。

以上、このことから、HGF/c-Met シグナル経路が EMT を誘導し、OSCC の遊走能を増加させることで転移と深く関連するものと思われた。今後、c-Met 阻害剤が新たな分子標的薬として有用であることが示唆された点において、本論文は博士 (歯学) の学位を授与するに値すると判定した。